



**Sughrue**

SUGHRUE MION, PLLC

Susan J. Mack, Esq.

T (202) 663-7943  
smack@sughrue.com

1617/600/CPA

2100 Pennsylvania Avenue, NW  
Washington, DC 20037-3213

T 202.293.7060  
F 202.293.7860

www.sughrue.com

TECH CENTER 1600/2900  
NOV 15 2002  
#12  
RECEIVED

November 12, 2002

**BOX CPA**

Commissioner for Patents  
Washington, D.C. 20231

Re: Application of II, NORITAKA, MURAKAMI, TOSHIO  
ORAL ADMINISTRATION PREPARATION  
Assignee: **DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.**  
Our Ref: Q58580

Dear Sir:

This is a request for filing a Continuation Application under 37 C.F.R. § 1.53(d) (continued prosecution application (CPA)) of pending prior Application No. 09/509,677 filed on March 30, 2000, which is a National Stage application of PCT/JP98/04374 of II, NORITAKA, MURAKAMI, TOSHIO entitled ORAL ADMINISTRATION PREPARATION.

This application is being filed under 37 CFR § 1.53(d). The prior application, in which no payment of the issue fee, abandonment, or termination of proceedings has occurred, is hereby expressly abandoned as of the filing date of this new application. It is understood that secrecy under 35 USC § 122 is hereby waived to the extent that if information or access is available to any one of the applications in the file jacket, be it either this application or a prior application in the same file jacket, the Patent and Trademark Office may provide similar information or access to all the other applications in the same file jacket.

The prior application is assigned to Group Art Unit 1617.

Enter the Amendment previously filed on September 12, 2002 under 37 CFR § 1.116, but unentered, in the prior application. A response to the Advisory Action is submitted herewith.

The power of attorney appears in the original papers of the prior application.

Priority is claimed from:

<u>Country</u>	<u>Application No</u>	<u>Filing Date</u>
Japan	Hei 9-265441	9/30/1997

The priority document(s) have been acknowledged and received in parent Application No. 09/509,677 from the International Bureau.

11/14/2002 BABRAHAI 00000006 09509677

01 FC:1006  
02 FC:1202

740.00 OP  
90.00 OP



Handwritten text, possibly a date or signature, in the top right corner.

Handwritten text, possibly a date or signature, in the upper left area.



Handwritten text at the bottom right, possibly a date or signature.



**Sughrue**

SUGHRUE MION, PLLC

**BOX CPA**

Commissioner for Patents

Page 2

The Government filing fee is calculated as follows:

Total claims	<u>25</u> - 20	=	<u>5</u>	x	\$18.00	=	<u>\$90.00</u>
Independent claims	<u>3</u> - 3	=	<u>0</u>	x	\$84.00	=	<u>\$0.00</u>
Base Fee							<u>\$740.00</u>

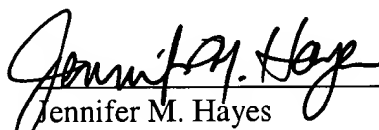
**TOTAL FILING FEE**

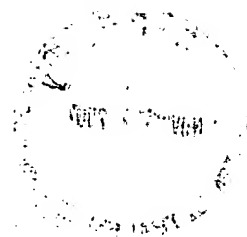
**\$830.00**

A check for the statutory fee of \$830.00 is attached. The USPTO is directed and authorized to charge all required fees, except for the Issue Fee and the Publication Fee, to Deposit Account No. 19-4880. Please also credit any overpayments to said Deposit Account. A duplicate copy of this transmittal letter is attached.

Respectfully submitted,

SUGHRUE MION, PLLC

  
Jennifer M. Hayes  
Registration No. 40,641



09/50967720.10.98 4

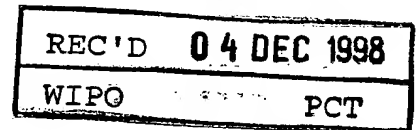
日 本 国 特 許 庁  
PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application:

1997年 9月30日



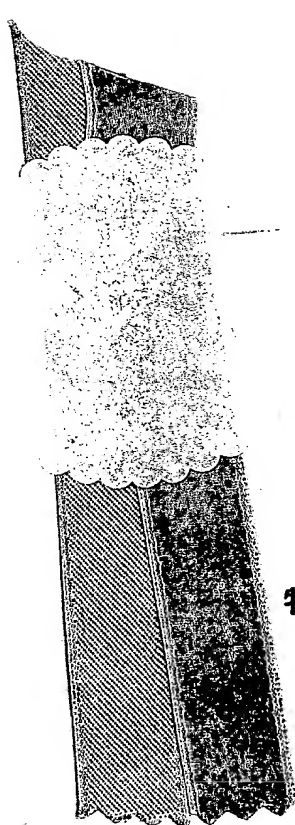
出 願 番 号  
Application Number:

平成 9年特許願第265441号

出 願 人  
Applicant(s):

第一製薬株式会社

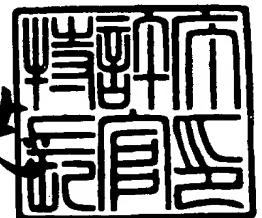
PRIORITY DOCUMENT



1998年11月20日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Patent Office

伴佐山 建志



出証番号 出証特平10-3092247

【書類名】 特許願

【整理番号】 I97093001A

【提出日】 平成 9年 9月30日

【あて先】 特許庁長官 荒井 寿光 殿

【国際特許分類】 A61K 47/10

【発明の名称】 経口投与製剤

【請求項の数】 18

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内

    【氏名】 井 紀孝

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内

    【氏名】 村上 敏男

【特許出願人】

    【識別番号】 000002831

    【氏名又は名称】 第一製薬株式会社

    【代表者】 鈴木 正

    【電話番号】 03-3680-0151

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 005131

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 経口投与製剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 不快な味を有する薬物、溶解熱が $-20\text{ cal/g}$ 以下の糖アルコールおよびpH調節剤を含有する経口投与製剤。

【請求項2】 不快な味を有する薬物が構造中に塩基性基を有するものである請求項1に記載の経口投与製剤。

【請求項3】 不快な味を有する薬物が苦味を有する薬物である請求項1または請求項2に記載の経口投与製剤。

【請求項4】 不快な味を有する薬物が $\text{H}_2$ ブロッカーである請求項1ないし請求項3のいずれか1項に記載の経口投与製剤。

【請求項5】  $\text{H}_2$ ブロッカーがシメチジン、ファモチジン、ニザチジンおよび塩酸ラニチジンからなる群より選ばれる1種または2種以上の混合物である請求項4に記載の経口投与製剤。

【請求項6】 不快な味を有する薬物がシメチジン、トラネキサム酸および塩酸セトラキサートからなる群より選ばれる1種または2種以上の混合物である請求項1ないし請求項3のいずれか1項に記載の経口投与製剤。

【請求項7】 溶解熱が $-20\text{ cal/g}$ 以下の糖アルコールがエリスリトール、キシリトール、マンニトールおよびソルビトールからなる群より選ばれる1種または2種以上の混合物である請求項1ないし請求項6のいずれか1項に記載の経口投与製剤。

【請求項8】 溶解熱が $-20\text{ cal/g}$ 以下の糖アルコールがエリスリトールである請求項1ないし請求項6のいずれか1項に記載の経口投与製剤。

【請求項9】 不快な味を有する薬物1重量部に対し、溶解熱が $-20\text{ cal/g}$ 以下の糖アルコールが0.1~100重量部である請求項1ないし請求項8のいずれか1項に記載の経口投与製剤。

【請求項10】 不快な味を有する薬物1重量部に対し、溶解熱が $-20\text{ cal/g}$ 以下の糖アルコールが5~10重量部である請求項1ないし請求項8のいずれか1項に記載の経口投与製剤。

【請求項11】 pH調節剤の1% (w/v) 水溶液または1% (w/v) 水懸濁液のpH値が、不快な味を有する薬物のpKa値以上または1% (w/v) 水溶液あるいは1% (w/v) 水懸濁液のpH値以上である請求項1ないし請求項10のいずれか1項に記載の経口投与製剤。

【請求項12】 pH調節剤が炭酸水素ナトリウム、無水リン酸水素二ナトリウムおよび沈降炭酸カルシウムからなる群より選ばれる1種または2種以上の混合物である請求項1ないし請求項11のいずれか1項に記載の経口投与製剤。

【請求項13】 不快な味を有する薬物1重量部に対し、pH調節剤が0.1～200重量部である請求項1ないし請求項12のいずれか1項に記載の経口投与製剤。

【請求項14】 不快な味を有する薬物1重量部に対し、pH調節剤が0.5～7重量部である請求項1ないし請求項12のいずれか1項に記載の経口投与製剤。

【請求項15】 H<sub>2</sub>ブロッカー1重量部に対し、溶解熱が-20 cal/g以下の糖アルコールを5～10重量部およびpH調節剤を0.5～7重量部を含有する経口投与製剤。

【請求項16】 さらに甘味剤および／または矯味剤を含有する請求項1ないし請求項15のいずれか1項に記載の経口投与製剤。

【請求項17】 さらにアスパルテームおよび／またはL-メントールを含有する請求項1ないし請求項15のいずれか1項に記載の経口投与製剤。

【請求項18】 剤形が錠剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、液剤またはシロップ剤である請求項1ないし請求項17のいずれか1項に記載の経口投与製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は薬物の不快な味、とりわけ苦味を改善した経口投与製剤に関するものである。



## 【0002】

## 【従来の技術】

従来、不快な味（苦味、辛味、渋味など）を有する薬物の経口投与製剤を服用すると、そもそも味が不快なため、飲みにくい等の問題があった。このため、服用時の薬物の不快な味を隠蔽するために、カプセル剤、糖衣錠、フィルムコーティング錠、三層錠、シロップ剤などの剤形として製剤化されている。

## 【0003】

また、不快な味を有する薬物の顆粒剤、散剤、細粒剤については、薬物の不快な味を隠蔽する工夫として、1) フィルムコーティングを施す方法、2) 溶融したワックス類に薬物を分散、固化し、破碎する方法などが採用されている。しかしながら、1) の方法で製した製剤は口腔内で崩壊しないため、ザラツキ感があり、また義歯間に入って疼痛を起こしたりする問題がある。また、2) の方法で製した製剤は消化管における薬物の溶出性に劣り、バイオアベイラビリティーが低下するという問題があった。

## 【0004】

上記の方法のほかに、添加剤による薬物の不快な味、とりわけ苦味の改善方法についてもいくつか知られている。

## 【0005】

例えば、特開平2-76826号公報には、苦味を有する酸性の薬物（塩基性薬物の酸付加塩）にメントール及びアルカリ性物質を添加すると苦味が感じられないと記載され、特開平4-327529号公報には、塩基性薬物の酸付加塩を含有する核が弱アルカリ性化合物にて覆われてなる苦味の改善された経口剤が記載されている。また、特開平6-206824号公報には、苦味のある薬剤にアルカリ土類酸化物及びアルカリ土類水酸化物を添加した苦味の減少した薬剤組成物が記載され、特開平6-157312号公報には、キシリットを添加してなる苦味改善テルフェナジンドライシロップ顆粒剤が記載されている。さらに特開平8-99904号公報には、溶解熱が $-60\text{ KJ/kg}$ 以下の糖アルコールを添加してなる苦味改善易服用性H<sub>2</sub>ブロッカー固形製剤が記載されている。

## 【0006】

添加剤によって苦味を改善する場合、砂糖、ブドウ糖、果糖などの糖類、エリスリトール、D-マンニトール、D-ソルビトール、キシリトール、マルチトール、マルトース、ラクチトール、還元麦芽糖水飴などの糖アルコール類、サッカリン、アスパルテーム、グリチルリチン酸、ステビア、ソーマチンなどの甘味料が用いられている。

## 【0007】

しかしながら、上記の糖類や糖アルコール類等の添加によって苦味を改善する場合、糖類や糖アルコール類を多量に配合しなければならないという問題点があった。すなわち、苦味を有する薬物1重量部に対し、糖類や糖アルコール類を少なくとも25重量部以上は配合する必要がある、また、より苦味を改善するには50重量部以上あるいは100重量部以上配合する必要がある。この場合の剤形としては、シロップ剤、トローチ剤、ドロップ剤（飴）などであり、比較的大きな製剤にせざるを得ないという欠点があった。特に、投与量が1回100mg以上の薬物では、糖類や糖アルコール類の添加による方法では、苦味を低減させる効果はあるものの、苦味を全く感じない程度に改善することは、服用できる製剤の大きさや量に制限があることから、錠剤、顆粒剤、散剤、細粒剤等に製剤化するには、實際上困難であった。

## 【0008】

また、アルカリ性物質の添加は、苦味を低減させる効果があるものの、多量にアルカリ性物質を配合しても苦味の低減効果には限度があり、アルカリ性物質単独では苦味を全く感じない程度に改善するのは困難であった。

## 【0009】

近年、水なしでも服用でき、小児や老人でも服用し易い剤形として、口腔内で速やかに溶解または崩壊する錠剤や顆粒剤等の開発が試みられている。しかしながら、多くの薬物は苦味を有することから、この苦味の改善がこれら製剤の開発において大きな課題となっており、十分満足の行く製剤は未だ得られていない。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、少量の添加剤によって薬物の不快な味をまったく感じない程度に改善した服用性に優れた経口投与製剤を提供することである。

【0011】

【課題を解決するための手段】

鋭意研究の結果、本発明者らは、不快な味を有する薬物に、溶解熱が $-20 \text{ cal/g}$ 以下の糖アルコールおよびpH調節剤を併用添加することによって、不快な味、とりわけ苦味をまったく感じない程度に改善できることを見出し、本発明を完成した。

【0012】

【発明の実施の形態】

すなわち本発明は、不快な味を有する薬物、溶解熱が $-20 \text{ cal/g}$ 以下の糖アルコールおよびpH調節剤を含有する経口投与製剤に関する。

【0013】

以下、本発明について詳しく説明する。

【0014】

本発明は、pH調節剤を併用することにより、薬物の不快な味を改善するために添加する糖アルコールの添加量を低減し、服用し易い小型の経口投与製剤を提供するものである。具体的には、pH調節剤を併用することにより、糖アルコールを単独で使用した場合と比較して、添加量を少なくとも $1/5$ 、より好ましくは $1/10$ 、更に好ましくは $1/20$ に低減した、製剤としての服用量がより少ない経口投与製剤を提供するものである。

【0015】

本発明にかかる不快な味を有する薬物は、特に限定されるものではないが、不快な味、特に苦味を有する薬物としては、その構造中に少なくとも1つの塩基性基を有する化合物、該化合物の塩、該化合物の溶媒和物、該化合物の塩の溶媒和物である。なお、塩基性基とは1級アミノ基、2級アミノ基、3級アミノ基、4級アミノ基などの基を意味し、具体的にはアミノ基、アミジノ基、メチルアミノ

基等を挙げることができる。

【0016】

本発明における薬物の不快な味の低減の方法は、薬物の種類によって3通り〔a)～c)〕考えることができる。すなわち、a) 薬物がある構造中に塩基性基を有する塩基性化合物の場合、pH調節剤により、口腔内のpHを薬物のpKa値以上に高めて、塩基の解離を抑制し、非解離(分子型)にして口腔内での溶解度を低下させる。また、薬物の脂溶性を高めて呈味を変化させ(油脂の味に)、ひいては薬物が有する不快な味を低減させる。

【0017】

b) 薬物がある構造中に塩基性基と酸性基を有する両性化合物の場合は、pH調節剤により、構造中の酸性基(例えば、カルボキシル基)のpKa値以上に口腔内のpHを高めて、解離させ、分子内塩やpH調節剤との塩を形成せしめて、呈味を変化させる。また、塩基性基のpKa値以上に口腔内のpHを高めて解離を抑制し、ひいては薬物が有する不快な味を低減させる。

【0018】

また、c) 薬物が塩基性化合物の酸付加塩および両性化合物の酸付加塩の場合は、これらの薬物の水に対する溶解度を高めるために、化合物の酸付加塩とすることが多いことから、pH調節剤によって、この酸付加塩をはずして遊離体にし、口腔内での溶解度を低下させ、ひいては薬物が有する不快な味を低減させる。

【0019】

本発明にかかる不快な味、とりわけ苦味を有する薬物としては、次のものを例として挙げることができる。構造中に塩基性基を有する塩基性化合物としては、例えば、シメチジン、ファモチジン、ニザチジン、アセトアミノフェン、エピリゾール、ピラジナミド、カフェイン、エチオナミドおよびカルベジロール等を挙げることができる。

【0020】

構造中に塩基性基と酸性基を有する両性化合物とは、前述した塩基性基とカルボキシル基、スルホン基、ホスホン基などの酸性基を構造中に有するもので、例えば、トラネキサム酸、イプシロンアミノカプロン酸、ガンマアミノ酪酸、ナリ

ジクス酸、レボフロキサシン、オフロキサシン、L-トリプトファン、L-ロイシンおよびL-イソロイシン等を挙げることができる。

#### 【0021】

塩基性化合物の酸付加塩としては、塩酸、硝酸、硫酸等の鉱酸と塩基性化合物との塩、および酢酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸等の有機酸と塩基性化合物との塩を挙げることができ、例えば、塩酸チクロピジン、塩酸ラニチジン、塩酸ロキサチジンアセタート、塩酸イミプラミン、塩酸エフェドリン、塩酸クロルプロマジン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸テトラサイクリン、塩酸ドキシサイクリン、塩酸ナファゾリン、塩酸ノスカピン、塩酸パパベリン、塩酸ヒドララジン、臭化水素酸デキストロメトルフアン、臭化チメピジウム、マレイン酸クロルフェニラミン、酒石酸アリメマジン、塩酸ピルジカイニド、N-メチルスコポラミンメチル硫酸塩、硫酸クロピドグレールおよびマレイン酸シネパジド等を挙げることができる。

#### 【0022】

両性化合物の酸付加塩としては、塩酸、硝酸、硫酸等の鉱酸と両性化合物との塩、および酢酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸等の有機酸と両性化合物との塩を挙げることができ、例えば、塩酸セトラキサート、塩酸アルギニン、塩酸ヒスチジン、塩酸リジンおよび酢酸リジン等を挙げることができる。また、本発明においては、塩基性化合物または両性化合物を成分として含有する生薬および該生薬の抽出物（エキス、チンキなど）も、本発明の不快な味を有する薬物に含む。生薬としては、例えばエンゴサク、オウバク、オウレン、ホミカ、マオウ、トコン、ロートコン、ベラドンナおよびクジン等を挙げることができる。

#### 【0023】

本発明においては、薬物が有する不快な味の改善をpH調節剤を添加することにより行うが、pH調節剤のpHの値が大きいと本発明の経口投与製剤を服用したときに、口腔内でpH調節剤自体の刺激を感じるため、不快な味を有する薬物のpKa値または不快な味を有する薬物1%（w/v）水溶液あるいは1%（w/v）水懸濁液のpH値は、2～11がよく、3～10が好ましく、4～9が更に好ましい。

## 【0024】

本発明においては、不快な味、中でも苦味を有する薬物としてシメチジン、ファモチジン、ニザチジンおよび塩酸ラニチジン等の $H_2$ ブロッカー、トラネキサム酸、塩酸チクロピジン、硫酸クロピドグレルおよび塩酸セトラキサート等が本発明に適用するのに好ましい薬物として挙げることができる。

## 【0025】

本発明におけるpH調節剤としては、不快な味を有する薬物である塩基性化合物の塩基性基の解離を抑制し、非解離（分子型）に成し得るもの、または、塩基性化合物の酸付加塩や両性化合物の酸付加塩を遊離体に成し得るものであれば特に制限はない。具体的には、その1%（w/v）水溶液または1%（w/v）懸濁液のpH値が薬物のpKa値または薬物の1%（w/v）水溶液あるいは1%（w/v）水懸濁液のpH値以上のものが好ましい。ここで、1%（w/v）水溶液とは、溶媒100ml中に溶質が1g溶解しているものを意味する。懸濁液の場合も水溶液と同様である。

## 【0026】

pH調節剤としては、例えば、有機酸のアルカリ金属塩、有機酸のアルカリ土類金属塩、アミノ酸、アミノ酸の金属塩および弱酸性～弱アルカリ性の無機化合物を挙げることができる。

## 【0027】

具体的には、有機酸のアルカリ金属塩としては、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、マロン酸、酢酸、乳酸等の有機酸とナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩を挙げることができ、有機酸のアルカリ土類金属塩としては、上述の有機酸とマグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属との塩を挙げることができる。

## 【0028】

アミノ酸としては、グリシン、アラニン、ロイシン、イソロイシン、バリン、セリン、スレオニン、アスパラギン酸、グルタミン、アスパラギン、グルタミン、リジン、アルギニンおよびヒスチジン等を挙げることができ、アミノ酸のアルカリ金属塩としては、上述のアミノ酸とナトリウム、カリウム等のアルカリ金属

との塩を挙げることができる。

【0029】

また、弱酸性～弱アルカリ性の無機化合物としては、乾燥水酸化アルミニウムゲル、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、酸化マグネシウム、水酸化アルミナマグネシウム、水酸化アルミニウムゲル、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈生成物、水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウム混合乾燥ゲル、水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウム・炭酸カルシウム共沈生成物、水酸化マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸マグネシウム、沈降炭酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水リン酸水素カルシウム、リン酸水素カルシウム、鳥賊骨、石決明、ボレイ、リン酸二カリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素ナトリウム、無水リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸三ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウムおよびポリリン酸ナトリウム等を挙げることができる。

【0030】

本発明においては、pH調節剤として、有機酸のアルカリ金属塩および弱酸性～弱アルカリ性の無機化合物が好ましく、その中でもクエン酸ナトリウム、リンゴ酸ナトリウム、酒石酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、無水リン酸一水素ナトリウムおよび沈降炭酸カルシウムが特に好ましい。

【0031】

本発明におけるpH調節剤は、口腔内のpH値を薬物のpKa値以上に調節するためにだけ添加するものであり、多量に添加する必要はない。不快な味を有する薬物1重量部に対して、pH調節剤は0.1～200重量部、好ましくは0.2～50重量部、さらに好ましくは0.3～10重量部添加すればよい。

【0032】

多量にpH調節剤を添加しないため、口腔内のpH値が調節されて、不快な味を有する薬物の口腔内での溶解度は低下するが、該薬物の溶解度はpH値に依存する可逆的なものであることから、胃内に入ると胃酸により中和され、本来の溶解度にもどる。従って、薬物の吸収に対するpH調節剤の影響はほとんど生じな

い。

### 【0033】

本発明を適用するのに好ましい、不快な味（苦味）を有する薬物の1つであるシメチジンの $pK_a$ 値は7.1である。水に対する溶解度は、 $pH$ 6.5で30 mg/ml（25℃）であるが、 $pH$ 8.3では5.3 mg/ml（25℃）に低下する。また、塩酸セトラキサートは両性化合物の酸付加塩であり、その $pK_a$ 値は4.5（カルボキシ基）と10.5（アミノ基）である。水に対する溶解度は $pH$ 2.8で27 mg/ml（22℃）であるが、 $pH$ 3.3で4.4 mg/ml（22℃）、 $pH$ 5.9で0.4 mg/ml（22℃）に低下する。これらの知見に基づき、 $pH$ 調節剤によって、口中での薬物の溶解をコントロールでき、ひいては薬物の不快な味（苦み）を低減させることができる。さらに、溶解熱が $-20 cal/g$ 以下の糖アルコールを添加することによって、薬物が有する不快な味を全く感じない程度に改善することができる。

### 【0034】

本発明において、溶解熱が $-20 cal/g$ 以下の糖アルコールとは、糖アルコールを水に溶解するとき、吸収する熱量が $20 cal/g$ より大きいものである。このような糖アルコールとしては、例えば、エリスリトール（溶解熱： $-42.9 cal/g$ ）、キシリトール（溶解熱： $-35 cal/g$ ）、マンニトール（溶解熱： $-28.9 cal/g$ ）およびソルビトール（溶解熱： $-24.1 cal/g$ ）等を挙げることができ、溶解熱が小さい程、不快な味の改善効果が大きく、また添加量を少なくすることができるので、上述の糖アルコールのなかではエリスリトールが特に好ましい。

### 【0035】

溶解熱が $-20 cal/g$ 以下でないと不快な味の改善効果が小さいので、添加量をかなり多くしないと、良好な服用感を得ることができない。例えば、溶解熱が $-20 cal/g$ 以下でない糖アルコールであるマルチトール（溶解熱： $-5.5 cal/g$ ）では、不快な味（苦味）を有する薬物1重量部に対し、20重量部添加しても、良好な不快な味（苦味）の改善効果は得られなかった（後記試験例3参照）。また、糖類の白糖（溶解熱： $-4.5 cal/g$ ）やブドウ糖



(溶解熱： $-13.8 \text{ cal/g}$ )等でも、これらは甘味度が高いにもかかわらず、薬物が有する不快な味(苦味)の改善効果が小さく、良好な服用感が得られなかった(後記試験例3参照)。

## 【0036】

しかしながら、溶解熱が $-20 \text{ cal/g}$ 以下の糖アルコールを用いることにより、薬物が有する不快な味が改善され、清涼感があり、良好な服用感のある経口投与製剤を得ることができる。

## 【0037】

本発明において、溶解熱が $-20 \text{ cal/g}$ 以下の糖アルコールの添加量は、不快な味を有する薬物1重量部に対して、0.1~50重量部でよく、好ましくは、1~25重量部であり、さらに好ましくは、5~10重量部である。また、製剤全重量に対しては、30重量%以上がよく、好ましくは、30~90重量%であり、さらに好ましくは40~70重量%である。

## 【0038】

本発明における、溶解熱が $-20 \text{ cal/g}$ 以下の糖アルコールの粒子径については、特に制限はないが、経口固形製剤とする場合には、口中でのざらつき等の点で、粒子径は $500 \mu\text{m}$ 以下のものが好ましい。

## 【0039】

本発明における経口投与製剤の剤形は、特に限定されるものではないが、例えば、錠剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、液剤およびシロップ剤等を挙げることができる。なお、錠剤にはチュアブル錠、トローチ剤、ドロップ剤や口腔内で速やかに溶解、崩壊し、水なしでも服用できる成形物を含み、また用時溶解して用いる発泡錠も含む。顆粒剤、散剤および細粒剤には、用時溶解して用いるドライシロップ剤を含み、また、口腔内で速やかに溶解、崩壊し、水なしでも服用できる粒状物を含む。

## 【0040】

本発明の経口投与製剤には、本発明の効果を妨げない程度に、一般に用いられる種々の製剤添加物を含んでも良い。製剤添加物としては、例えば、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、着香剤、甘味剤および矯味剤等を挙げるこ

とができる。

#### 【0041】

賦形剤としては、乳糖、白糖、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸およびケイ酸カルシウム等を挙げることができる。崩壊剤としては、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルメロースカルシウムおよびクロスカルメロースナトリウム等を挙げることができる。結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等を挙げることができる。滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルクおよびショ糖脂肪酸エステル等を挙げることができる。着色剤としては、食用黄色5号色素、食用赤色2号色素、食用青色2号色素、食用レーキ色素、黄色三二酸化鉄および酸化チタン等を挙げることができる。着香剤としては、オレンジ、レモン、各種香料等を挙げることができる。

#### 【0042】

甘味剤としては、アスパルテーム、ステビア、ソーマチン、サッカリンナトリウムおよびグリチルリチン酸二カリウム等を挙げることができる。甘味剤の中でも、アスパルテームはpH調節剤としてナトリウム塩を添加した際、その添加によって生じる塩味を打ち消す効果があり、特に好ましい。アスパルテームの添加量は、製剤全重量に対して、0.01～2重量%、好ましくは0.05～1重量%、更に好ましくは0.1～0.5重量%である。矯味剤としては、L-メントール、カンフル、ハッカ、L-グルタミン酸ナトリウム、イノシン酸二ナトリウムおよび塩化マグネシウム等を挙げることができる。このうち、L-メントールは、清涼感があり、苦味改善効果を更に向上することから、特に好ましい。L-メントールの添加量は、製剤全重量に対して、0.01～2重量%、好ましくは0.05～1重量%、更に好ましくは0.1～0.5重量%である。

#### 【0043】

これらの製剤添加物は、経口投与製剤の製造に際して、適宜適当な工程で添加すればよい。

【0044】

本発明の経口投与製剤は、公知の経口投与製剤の製造方法により製することができる。例えば、固形製剤の造粒方法としては、流動層造粒法、攪拌造粒法、転動流動層造粒法、押し出し造粒法、噴霧造粒法および破碎造粒法等を用いることができる。以下に、流動層造粒法を用いた製造方法を詳細に説明する。

【0045】

不快な味を有する薬物に、溶解熱が $-20\text{ cal/g}$ 以下の糖アルコール、pH調節剤、所望により乳糖、トウモロコシデンプン等の賦形剤を加え、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール等の結合剤の水溶液を用いて流動層造粒乾燥機で造粒し、所望によりアスパルテムを加えて、混合機で混合し、散剤、顆粒剤または細粒剤とすればよい。また、得られた造粒物にステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤を必要量添加して、混合した後、常法により打錠機で打錠し、錠剤やチュアブル錠とすることもできる。

【0046】

また、必要に応じて、顆粒剤を調製する際に、不快な味を有する薬物とpH調節剤とを別々の顆粒剤に調製し、それらを混合してもよい（多顆粒法）。

【0047】

【発明の効果】

本発明によれば、薬物が有する不快な味を、溶解熱が $-20\text{ cal/g}$ 以下の糖アルコールおよびpH調節剤を併用添加することにより、不快な味をまったく感じない程度に改善された経口投与製剤を得ることができる。また、糖アルコールの添加量が低減できるため、製剤を小型化することができ、服用性に優れたものである。さらに、本発明の経口投与製剤は、工程数の多い等の複雑な製造法を必要とせず、一般的な製造法で製造することができ、経済的で工業生産性の高いものである。

【0048】

【実施例】

以下に実施例および試験例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例のみに限定されるものではない。

【0049】

【実施例1】

シメチジン (pKa : 7.1) 50 g、エリスリトール (日研化学 (株) 製 : 42メッシュ (350  $\mu$ m) パス品) 250 g、沈降炭酸カルシウム 225 g、炭酸水素ナトリウム 75 g、トウモロコシデンプン 33.5 g 及びアスパルテーム 6.5 g を量り、流動層造粒乾燥機に入れ、3分間混合した後、ヒドロキシプロピルセルロースの5% (w/v) の水溶液 200 ml を用いてスプレー圧 1.5 kg/cm<sup>2</sup>、スプレー液速度 15 ml/分で造粒を行った。乾燥後、得られた造粒物を 20メッシュ篩で篩過し、散剤 (散剤 1.3 g 中にシメチジンを 100 mg 含有する。) を得た。

【0050】

【実施例2】

シメチジン (pKa : 7.1) 50 g、エリスリトール (日研化学 (株) 製 : 42メッシュ (350  $\mu$ m) パス品) 350 g、沈降炭酸カルシウム 100 g、炭酸水素ナトリウム 75 g、トウモロコシデンプン 32.1 g、結晶セルロース 30 g およびアスパルテーム 6.5 g を量り、流動層造粒乾燥機に入れ、3分間混合した後、ヒドロキシプロピルセルロースの2.5% (w/v) 水溶液 100 ml を用いてスプレー圧 1.5 kg/cm<sup>2</sup>、スプレー液速度 15 ml/分で造粒を行った。乾燥後得られた造粒物を 18メッシュ篩で篩過し、これに、ステアリン酸マグネシウムを 0.6 重量% 添加して混合した。次に、単発打錠機を用いて、外径 18 mm、穴径 6 mm のリング状杵で、錠剤重量 1300 mg で打錠し、チュアブル錠 (1錠中にシメチジンを 100 mg 含有する。) を得た。

【0051】

【試験例1】 苦味の官能試験 (1)

実施例1 および実施例2 で得たシメチジンを含む固形製剤につき、苦味の官能試験を行った。官能試験はパネラー 5 名で行い、口腔内に約 20 秒間含み、苦味の程度を下記評価基準で判定した。結果を表1に示す。

【0052】

A : 苦味を感じない。

【0053】

B：苦味をほとんど感じない。

【0054】

C：苦味をわずかに感じる。

【0055】

D：苦味を感じる。

【0056】

E：苦味を強く感じる。

【0057】

【表1】

表1

パネラー	1	2	3	4	5
実施例1	A	A	A	A	A
実施例2	A	A	A	A	A

【0058】

表1の結果から明らかなように、実施例1の散剤および実施例2のチュアブル錠について、5名のパネラーいずれもが苦味を感じなかった。

【0059】

【試験例2】 苦味の官能試験（2）

シメチジン、エリスリトール、炭酸水素ナトリウム、沈降炭酸カルシウム、アスパルテームの粉末を表2に示す重量比で量り、乳鉢で混合した後、得られた混合末について苦味の官能試験を行った。官能試験はパネラー2名で行い、口腔内に約20秒間含み、苦味の程度を下記評価基準で判定した。結果を表2に示す。

【0060】

A：苦味を感じない。

【0061】

A\*：苦味を感じないが塩味を感じる。

【0062】

B：苦味をほとんど感じない。

【0063】

C：苦味をわずかに感じる。

【0064】

C\*：苦味をわずかに感じ、塩味も感じる。

【0065】

D：苦味を感じる。

【0066】

E：苦味を強く感じる。

【0067】

【表2】

表2

成分\組成番号	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k
シメチジン	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
エリスリトール	-	25	50	100	-	4	5	6	7	7	10
炭酸水素ナトリウム	-	-	-	-	2	15	15	15	2	2	2
沈降炭酸カルシウム	-	-	-	-	-	45	45	45	-	-	-
アスパルテーム	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.01	0.01
官能試験 パネラーA	E	C	A	A	C*	B	A	A	A*	A	A
結果 パネラーB	E	C	B	A	C*	D	A	A	A*	A	A

【0068】

表2の結果から明らかなように、シメチジンの苦味を糖アルコールのエリスリトールのみの添加にて改善するためには、シメチジン1重量部に対してエリスリトールは50重量部以上、より苦味を改善するには、100重量部必要である（組成cおよびd参照）。一方、糖アルコールとpH調節剤を併用した場合には、シメチジン1重量部に対してエリスリトールを4重量部以上、より苦味を改善するには5重量部以上添加し、pH調節剤の炭酸水素ナトリウムを2重量部または

炭酸水素ナトリウムを1.5重量部と沈降炭酸カルシウムを4.5重量部添加するとシメチジンの苦味を改善することができる（組成f～i参照）。なお、炭酸水素ナトリウムを2重量部添加した場合、塩味が感じられるが、アスパルテームを0.01重量部添加すると、この塩味を打ち消す効果があり、特に好ましいことがわかった（組成jおよびk参照）。

【0069】

〔試験例3〕 苦味の官能試験（3）

シメチジン、キシリトール、D-マンニトール、D-ソルビトール、マルチトール、ブドウ糖、白糖、炭酸水素ナトリウム、アスパルテームの粉末を表3に示す重量比で量り、乳鉢で混合した後、得られた混合末について苦味の官能試験を行った。官能試験はパネラー2名で行い、口腔内に約20秒間含み、苦味の程度を下記評価基準で判定した。結果を表3に示す。

【0070】

A：苦味を感じない。

【0071】

B：苦味をほとんど感じない。

【0072】

C：苦味をわずかに感じる。

【0073】

D：苦味を感じる。

【0074】

E：苦味を強く感じる。

【0075】

【表3】

表3

成分(溶解熱) \ 組成番号	l	m	n	o	p	q
シメチジン	1	1	1	1	1	1
キシリトール(-35cal/g)	20	-	-	-	-	-
D-マンニトール(-28.9cal/g)	-	20	-	-	-	-
D-ソルビトール(-24.1cal/g)	-	-	20	-	-	-
マルチトール(-5.5cal/g)	-	-	-	20	-	-
ブドウ糖(-13.8cal/g)	-	-	-	-	20	-
白糖(-4.5cal/g)	-	-	-	-	-	20
炭酸水素ナトリウム	2	2	2	2	2	2
アスパルテーム	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
官能試験     バネラーA	A	A	A	C	C	D
結果            バネラーB	A	A	A	C	C	D

【0076】

表3の結果から明らかなように、pH調節剤として炭酸水素ナトリウムを用い、糖アルコールとして溶解熱が $-20\text{ cal/g}$ 以下のキシリトール、D-マンニトール、D-ソルビトールを併用した場合には、シメチジンの苦味を感じない程度に改善することができた(組成l~n参照)。しかし、溶解熱が $-20\text{ cal/g}$ 以下でない糖アルコールのマルチトールではシメチジンの苦みを改善できなかった(組成o参照)。また、糖類のブドウ糖や白糖では、シメチジンの苦みを改善できなかった(組成pおよびq参照)。

【0077】

〔試験例4〕苦味の官能試験(4)

塩酸セトラキサート(pKa: 4.5(カルボキシル基)、pKa: 10.5(アミノ基))、塩酸チクロピジン(pKa: 6.93)、トラネキサム酸(pKa: 4.33(カルボキシル基)、pKa: 10.65(アミノ基))、エリスリトール、無水リン酸水素二ナトリウム、アスパルテームの粉末を表4に示す



重量比で量り、乳鉢で混合した後、得られた混合末について苦味の官能試験を行った。官能試験はパネラー2名で行い、口腔内に約20秒間含み、苦味の程度を下記評価基準で判定した。結果を表4に示す。

【0078】

A：苦味を感じない。

【0079】

A＊：苦味は感じないが、強い刺激感を感じる。

【0080】

B：苦味をほとんど感じない。

【0081】

C：苦味をわずかに感じる。

【0082】

D：苦味を感じる。

【0083】

E：苦味を強く感じる。

【0084】

E＊：強い苦味と強い刺激感を感じる。

【0085】

【表4】

表4

成分\組成番号	r	s	t	u	v	w
塩酸セトラキサート	1	1	—	—	—	—
塩酸チクロピジン	—	—	1	1	—	—
トラネキサム酸	—	—	—	—	1	1
エリスリトール	—	1	—	8	—	2
無水リン酸水素二ナトリウム	—	0.5	—	1	—	0.5
アスパルテーム	—	0.01	—	0.01	—	0.01
官能試験 パネラーA	E	A	E※	A※	D	A
結果 パネラーB	E	A	E※	A※	D	A

【0086】

表4の結果から明らかなように、糖アルコールとpH調節剤を併用することにより、塩酸セトラキサート、塩酸チクロピジン及びトラネキサム酸の苦味を改善することができた（組成s、uおよびw参照）。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 少量の添加剤によって、薬物が有する不快な味を改善した服用性に優れた経口投与製剤を提供すること。

【解決手段】 不快な味を有する薬物に、溶解熱が $-20\text{ cal/g}$ 以下の糖アルコールおよびpH調節剤を併用添加することによって、薬物が有する不快な味を改善できる。

すなわち、不快な味を有する薬物、溶解熱が $-20\text{ cal/g}$ 以下の糖アルコールおよびpH調節剤を含有する経口投与製剤を提供する。

【選択図】 なし。

特平 9-265441

【書類名】

職権訂正データ

【訂正書類】

特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

申請人

【識別番号】

000002831

【住所又は居所】

東京都中央区日本橋3丁目14番10号

【氏名又は名称】

第一製薬株式会社

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000002831]

1. 変更年月日 1990年 8月28日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都中央区日本橋3丁目14番10号

氏 名 第一製薬株式会社

